

Relación entre consumo de psicoestimulantes y edad de inicio de síntomas psicóticos y duración de psicosis no tratada en primeros episodios psicóticos.

Alumna: Blanca Amores López

Tutor: Elisa Rodríguez Toscano

***Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Gregorio
Marañón de Madrid (IIGM)***



**Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón**

Certificado de visto bueno de la tutora de la estancia tipo B y tutora del Trabajo de Fin de Máster de Iniciación en la Investigación para la Salud Mental.

La psicóloga Dra. **Elisa Rodríguez Toscano** certifica que el presente trabajo ha sido supervisado, revisado y aprobado por ella para la entrega final del TFM y certifica que la alumna de la Universidad de Cantabria, Blanca Amores López, ha cumplido su estancia realizando las prácticas de investigación en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón bajo su supervisión para la elaboración del trabajo de fin de máster y el póster en el plazo establecido.

Para que así conste se firma el presente certificado en Madrid a 24 de junio de 2019.

Visto bueno de la responsable / tutora durante la estancia y supervisión del TFM



Elisa Rodríguez Toscano

Firma y Fecha Madrid, 24 de junio de 2019

Índice

Resumen/Abstract	3
1. Introducción	5
1.1 Esquizofrenia y otras psicosis.....	5
1.2 Primeros episodios psicóticos.....	7
1.3 Relación de edad de inicio de la psicosis y la duración de la psicosis no tratada en psicosis con PEP	8
1.4 Psicoestimulantes en psicosis y PEP	10
1.5 Relación entre consumo de psicoestimulantes con edad de inicio y DPNT....	13
2. Objetivos e hipótesis	16
3. Metodología	18
3.1 Proyecto	18
3.2 Diseño del estudio.....	19
3.3 Participantes	20
3.3.1 Datos perdidos.....	21
3.4 Instrumentos o Escalas de Evaluación	22
3.5 Análisis estadísticos.....	24
4. Resultados	26
4.1 Descripción sociodemográfica	26
4.2 Consumo de psicoestimulantes	28
4.2.1 Consumo actual de psicoestimulantes (<12 meses).....	28
4.2.2 Consumo de psicoestimulantes a lo largo de la vida.....	28
4.3 Descripción de la edad de inicio y la duración de psicosis no tratada (DPNT) 30	
4.4 Relación entre consumo de psicoestimulantes y edad de inicio y DPNT	31
4.4.1. Relación entre consumo de psicoestimulantes, edad de inicio y DPNT en el último año	31
4.4.2 Relación entre consumo de psicoestimulantes a lo largo de la vida y edad de inicio y DPNT	35
5. Discusión	38
6. Conclusiones.....	43
7. Referencias bibliográficas.....	44

Resumen

Introducción. Los psicoestimulantes son de las drogas más consumidas a nivel mundial, es consumida aproximadamente por 51 millones de personas. Se registró que el consumo de metanfetamina (MET) es un factor de riesgo potencial para los primeros episodios psicóticos (PEP) o algunos de los síntomas presentes en otras psicosis.

Objetivos. Analizar la relación entre el consumo de psicoestimulantes y los PEP.

Metodología. Se incluyeron 1130 personas con PEP y 1497 controles sanos procedentes de 6 países diferentes. Entre los instrumentos utilizados destacan las variables: edad de inicio (de consumo, de síntomas, de contacto con salud mental y del primer tratamiento), número de veces de consumo de psicoestimulantes (en el último año y en la vida), y duración de la psicosis no tratada (DPNT).

Resultados. El grupo PEP ha mostrado más sujetos que consumieron psicoestimulantes en el último año ($\chi^2=20.31$, $p<0.001$), y en la vida ($\chi^2=38.79$, $p<0.001$) que el grupo control. Los PEP consumidores de MET comparados con los no consumidores (en el último año y en la vida) mostraron una aparición más temprana de síntomas psicóticos ($t=4.99$, $p<0.001$), contacto con salud mental ($t=5.18$, $p<0.001$), y primer tratamiento ($t=4.99$, $p<0.001$). Se encontró una correlación positiva significativa entre la edad de inicio de síntomas y la edad de primer consumo de psicoestimulantes.

Conclusiones. Como se esperaba, PEP mostró una tasa más alta de consumo de psicoestimulantes destacando el alto riesgo de esta variable. La relación entre el consumo de psicoestimulantes y el inicio de la edad de síntomas psicóticos sugiere su fuerte efecto en la provocación del trastorno.

Palabras clave: Psicoestimulantes, psicosis, esquizofrenia, primer episodio psicótico, edad inicio.

Abstract

Introduction: Psychostimulants are found among the most consumed drugs worldwide. It is estimated that 51 million of people consume them. It have been registered that the use of methamphetamine (MET) is a potential risk factor for the first psychotic episode (FEP) or even for some of the symptoms in other psychoses.

Objectives: To analyze the relationship between the use of psychostimulants and FEP.

Methodology: The study included 1130 people with FEP and 1497 healthy controls from 6 different countries. Among the instruments used, the following variables stand out: age of onset (use, symptoms, contact with mental health, and first treatment), number of times of use of psychostimulants (last year and in lifetime) and duration of untreated psychosis (DUP).

Results: FEP patients displayed a higher proportion of subjects that use psychostimulants in the last year ($\chi^2=20.31, p<0.001$) and lifetime ($\chi^2=38.79, p<0.001$) than the group of controls. FEP patients MET-users compared to non users (both in the last year or lifetime) displayed a significant early appearance of psychotic symptoms ($t= 4.99, p<0.001$), first contact with mental health ($t= 5.18, p<0.001$) and first pharmacological treatment is prescribed ($t= 4.99, p<0.001$). A significant positive correlation between age of onset of symptoms and age of first use of psychostimulants was found.

Conclusions: As expected, FEP displayed a higher rate of psychostimulant use compared to healthy controls, highlighting the high risk of this variable. The relationship of psychostimulant use and age onset of psychotic symptoms suggest its strong effect in the elicitation of the disorder.

Key words: Psychostimulants, psychosis, schizophrenia. First episode psychosis, age at onset.

1. Introducción

1.1 Esquizofrenia y otras psicosis

La esquizofrenia, término que acuñó Bleuler en 1907 y que originalmente fue llamada "demencia praecox" por Kraepelin (1919), es un trastorno mental crónico y grave cuya incidencia es alrededor del 1%.

De acuerdo con el modelo tridimensional de los síntomas principales de la psicosis, defendido por (Van Os et al., 2009) et al, los síntomas más característicos se agruparían en tres categorías: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos se refieren a las alucinaciones y a los delirios, los síntomas negativos incluyen afecto aplanado, retraimiento social, apatía, pobreza del habla y anhedonia. Los déficits cognitivos por otro lado cubren la disminución del rendimiento de la memoria, la atención y el déficit de razonamiento, aunque todavía no está del todo demostrado, en algunos estudios se asocia con una caída del coeficiente intelectual promedio de alrededor de 10 puntos después del inicio de la enfermedad (Van Os et al., 2009).

Tanto su debut con los primeros episodios psicóticos (PEP), como la presentación inicial de la sintomatología comúnmente se dan durante el periodo de adolescencia tardía y la juventud adulta. Concretamente, el 75% de los caso de trastorno de esquizofrenia en adultos comienzan antes de los 25 años, habiendo ocurrido algún primer síntoma antes de los 15 años de edad en el 50% de los casos. Además, los hombres suelen debutar con los primeros síntomas a una edad más temprana que las mujeres entre los 16 y los 25 años, mientras que las mujeres suelen debutar alrededor

de los 30 años, cuanto más tardío es el comienzo de la enfermedad mental mejor es el pronóstico de la misma (*Cheng et al., 2016*).

Además del efecto negativo que genera esta enfermedad para los pacientes y sus familiares, la esquizofrenia crea también una gran carga económica en la sociedad, lo que incluye desde el coste del tratamiento de una manera más directa, hasta costes sociales y pérdidas de empleos. De hecho en este estudio (*Valton et al., 2017*) se ha estimado que un rango del 80% al 93% de pacientes con esquizofrenia está desempleado, atribuyéndolos a los déficits cognitivos, problemas de atención y memoria.

Sin embargo, actualmente no existe un tratamiento definitivo para la esquizofrenia u otras psicosis y se desconocen completamente las causas y mecanismos de este trastorno. En la práctica clínica habitual, de momento, la mejor alternativa de tratamiento que se lleva a cabo es el manejo de síntomas positivos, a fin de evitar episodios agudos, mediante combinación de antipsicóticos y otros tratamientos psicosociales, intentando reinsertar a la persona en la sociedad lo antes posible para que el impacto sea mínimo (*Valton et al., 2017*).

En la edición de DSM-5 se creó una categoría diagnóstica llamada “Trastorno del Espectro Esquizofrénico y otros trastornos psicóticos”, en la que se incluyen los siguientes trastornos: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico secundario a una enfermedad médica y trastorno psicótico no especificado (American Psychiatric Association, 2013). Además el DSM-5 propone una categoría para el riesgo de psicosis, también conocido como

Síndrome de psicosis atenuada (siglas en inglés, APS), para personas que experimentaron alucinaciones auditivas, vieron los objetos inanimados como amenazantes o sufrieron otros síntomas psicóticos sutiles (*Cheng et al., 2016*).

1.2 Primeros episodios psicóticos

Un primer episodio psicótico (PEP) se da cuando en una persona aparecen por primera vez síntomas psicóticos (*Cibersam, 2015*). Como tal, el PEP es una crisis psiquiátrica que produce una alteración psicológica cuyas consecuencias son superiores al periodo de actividad del episodio psicótico. El manejo de los posibles efectos traumáticos de los síntomas psiquiátricos y la primera intervención aguda es especialmente importante en el resultado del tratamiento. La prevalencia de los PEP, considerando los trastornos psicóticos en su conjunto, y no sólo la esquizofrenia, es de alrededor del 3% (*Conselleria de Sanitat Universal., 2016*). Según datos del National Institute of Mental Health (NIH) los PEP suelen tener comienzo entre el final de la adolescencia y alrededor de los 25 años, calculando que de cada 100 personas 3 sufrirán un episodio psicótico en algún momento de su vida (*National Institute Mental Health, 2016*).

La experiencia de un episodio psicótico ha sido descrita en la mayoría de casos cómo traumática, los síntomas psicóticos como las alucinaciones pueden causar intenso miedo y angustia, algunas personas incluso describen malas experiencias derivadas de las hospitalizaciones involuntarias, como el aislamiento, las restricciones o el tratamiento forzado (*Rodrigues et al., 2017*). En algunas investigaciones, se ha establecido que la experiencia disruptiva de la PEP puede ser lo suficientemente grave como para precipitar el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Las tasas de síntomas de trauma dentro de los primeros 18 meses después de la PEP oscilan entre

el 35% y el 66%. Sin embargo, la relación entre el TEPT y la psicosis parece compleja e incierta. Los estudios que examinan el impacto traumático del tratamiento agudo y los síntomas psicóticos producen resultados inconsistentes (*Dunkley et al., 2013*). A nivel de interés científico y futuro el estudio de la población PEP es muy importante debido principalmente a dos factores: a que esta población suele estar mayoritariamente libre de tratamiento farmacológico (evitando efectos adversos de la misma que puedan confundirse con síntomas de la enfermedad) y porque además están libres de la influencia del deterioro propio de la enfermedad que se produce tras padecerla durante años.

1.3 Relación de edad de inicio de la psicosis y la duración de la psicosis no tratada en PEP

El tiempo transcurrido entre el inicio de los primeros síntomas psicóticos y el inicio de la primera intervención efectiva se ha definido como la duración de la psicosis no tratada (DPNT) (*Bora et al., 2018*). Muchos estudios también han demostrado la existencia de este retraso en la recepción de un tratamiento lo que da como resultado consecuencias adversas para los propios pacientes. Por lo tanto, la reducción de la DPNT fue la premisa detrás del establecimiento de servicios de intervención temprana y ha recibido mucho apoyo de la comunidad internacional, ya que la prestación de dichos servicios podría mejorar los resultados para las personas con psicosis (*Subramaniam et al., 2014*). Este estudio (*Bora et al., 2018*) sobre la neurotoxicidad sugiere que un DPNT más largo puede conducir incluso a cambios cerebrales estructurales y déficits cognitivos. El estudio de *Fraguas, D. et al., (2014)* también aborda la relación entre el PEP de inicio temprano (antes de los 18 años de edad), la

DPNT y la funcionalidad ejecutiva, en él se expone que aunque la relación entre estas variables en la actualidad sigue sin ser del todo concluyente y además puede verse influida por otros factores (inicio insidioso, cambios premórbidos y/o gravedad de los síntomas) se podría afirmar que una DPNT más corta es un marcador de mayor probabilidad de mejorar la función ejecutiva. Otra característica clínica importante asociada con el curso de los trastornos psicóticos es la edad de inicio de la psicosis. Las edades más tempranas de la aparición de la psicosis están asociadas con más psicopatología, mayor deterioro cognitivo, más problemas de conducta temprana, cambios de personalidad premórbidos, y cambios cerebrales estructurales (*Veru, et al., 2016*). Además, diversos estudios han visto que los pacientes con PEP en la adolescencia a menudo exhiben un mayor número de factores de riesgo desfavorables, como una mayor duración de la DPNT y tasas más altas de abuso de sustancias. Por lo tanto, se ha observado que los pacientes con inicio en la adolescencia suelen tener peores resultados clínicos y funcionales que aquellos con un inicio en edad adulta. Según los estudios sobre el tema, evaluar la influencia de tener un inicio de psicosis en un adolescente frente a un adulto en la remisión de los síntomas proporciona información sobre la historia natural, la evolución clínica y el pronóstico funcional de un PEP (*Veru et al., 2016*).

En un estudio (*Subramaniam et al., 2014*) se examinó el impacto de los antecedentes familiares en la edad de inicio de los pacientes con PEP y se encontró que aquellos pacientes con PEP con antecedentes familiares de psicosis tendían a tener una edad más temprana de inicio de psicosis. Estos hallazgos coinciden con gran parte de la literatura existente, donde se expone que los pacientes con antecedentes familiares de psicosis tienen una edad significativamente más joven en el inicio del episodio

psicótico en comparación con los pacientes sin antecedentes familiares (*Subramaniam et al., 2014*).

1.4 Psicoestimulantes en psicosis y PEP

Las sustancias psicoestimulantes representan una clase de compuestos psicoactivos que tiene en común su capacidad para activar el sistema nervioso central y modificar el comportamiento del ser humano (*Gicas et al., 2017*). La droga más representativa de este grupo es la anfetamina, compuesto químico que inhibe la recaptación de dopamina al interactuar con el transportador de dopamina, lo que aumenta la concentración de esta misma en la hendidura sináptica. Se ha utilizado ampliamente durante el último siglo en entornos recreativos y medicinales, con varios análogos utilizados en el tratamiento de la narcolepsia, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la obesidad.

También es importante destacar dentro de los psicoestimulantes la metanfetamina (MET; N-metil-alfa metilfenetilamina) que es un derivado de la anfetamina altamente potente. Es una sustancia que se puede consumir de diversas maneras (inhalada, inyectada, oral,...) y de la que se abusa con frecuencia en todo el mundo provocando efectos significativos en la producción física, cognitiva y psiquiátrica de sus consumidores (*Wearne et al., 2018*). El consumo continuado de la anfetamina o la metanfetamina puede provocar efectos como aumento de la vigilia, aumento de la concentración y sensación de energía, así como disminución de la fatiga, euforia e inducción de anorexia. Por otro lado entre sus efectos adversos se incluyen ansiedad, agresión, paranoia, hiperactividad, falta de apetito, taquicardia, aumento de la

frecuencia respiratoria, pupilas dilatadas, aumento de la presión arterial, dolor de cabeza, insomnio, palpitaciones, arritmia y otros (*Bramness et al., 2012*).

El consumo de esta sustancia es una preocupación social y de salud pública en aumento. Los estudios epidemiológicos colocan a los estimulantes de tipo anfetamínico como la droga ilícita más consumida en el mundo después del cannabis con hasta 51 millones de usuarios entre 15 y 64 años, y se estima que 17.2 millones de personas depende de estos fármacos (*Wearne et al., 2018; McKetin et al., 2017; Glasner-Edwards et al., 2014*). Las estadísticas mundiales sobre el consumo de MET lo describen como un fenómeno global, independiente de la riqueza, la ubicación geográfica y la cultura. Los últimos estudios sugieren un aumento de la producción de MET en todo el mundo y una creciente popularidad de la misma en los últimos 5 a 15 años. De hecho, las admisiones a programas de tratamiento para el consumo de MET aumentaron un 255% de 1997 a 2007 en los EE. UU (*Wearne et al., 2018*). Según lo expuesto en el DSM-5 sobre el “trastorno psicótico inducido por sustancias”, éste se puede diagnosticar cuando se presenten los siguientes síntomas: se producen alucinaciones o delirios durante, o poco después, de la intoxicación o abstinencia de una sustancia; los síntomas psicóticos no son en realidad parte de otro trastorno psicótico; un mes después de la intoxicación o abstinencia de sustancias, es probable que aparezca otro episodio psicótico, y/o los síntomas psicóticos no solo ocurren durante un delirio (*Glasner-Edwards et al., 2014*).

Este estudio (*McKetin et al., 2017*) encontró que los tipos de alucinaciones y delirios experimentados por los consumidores de metanfetamina son marcadores de riesgo potenciales para los PEP o incluso para un trastorno psicótico primario, cómo la

esquizofrenia. Esto se debería a que las dosis agudas de MET elevan los niveles de dopamina en la corteza meso límbica, lo que se ha identificado como un factor crítico en la etiología de los PEP positivos; estos síntomas se podrían aliviar con la administración de fármacos antipsicóticos que bloquean la actividad de la dopamina, pero la exposición repetida a la MET puede llegar a alterar la expresión de proteínas en el estriado que son clave para varias funciones neuro-reguladoras, lo que a su vez afectaría a la actividad y la regulación de los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores (glutamato y ácido gamma-aminobutírico) provocando efectos neurotóxicos tanto en la dopamina como en otros sistemas de neurotransmisores (McKetin et al., 2017).

En los primeros estudios observacionales y experimentales de la psicosis por MET, el período de recuperación promedio se calculó que era de una semana. Sin embargo, si bien la psicosis inducida por metanfetamina generalmente disminuye poco después de la interrupción del consumo de MET, un estudio previo (Chen et al., 2015) informó que el 64% de los usuarios con antecedentes de psicosis inducida por metanfetamina experimentaron síntomas psicóticos durante más de 10 días después de la interrupción del consumo de la misma. Además, el 21% de los consumidores de MET con psicosis continuaron experimentando síntomas psicóticos durante más de 6 meses, que incluso se convirtieron en una psicosis similar a la esquizofrenia (Chen et al., 2015; Glasner-Edwards et al., 2014).

Unos análisis longitudinales también encontraron que entre el 19,1% y el 30% de los pacientes ingresados inicialmente por psicosis inducida por metanfetaminas habían pasado a un diagnóstico de esquizofrenia a lo largo del seguimiento. Además, un gran

estudio realizado durante un período de 10 años en los EE. UU determinó que las personas que fueron hospitalizadas por causas relacionadas con la psicosis inducida por MET tenían un mayor riesgo de recibir o terminar recibiendo un diagnóstico de esquizofrenia (*Wearne et al., 2018; Bramness et al., 2016*).

Se desconoce si existe un tratamiento idóneo para el tratamiento para los PEP inducido por MET pero algunos estudios mostraron que la psicosis después de la ingesta de anfetaminas en participantes sanos podría inhibirse con el uso de fármacos antipsicóticos. Sin embargo, la revisión de Cochrane (2009) identificó solo un ensayo controlado aleatorio de tratamiento para la psicosis inducida por anfetaminas, que cumplía con los criterios de alta calidad. Se observó que tanto la olanzapina como el haloperidol en dosis clínicamente relevantes fueron eficaces para tratar los síntomas psicóticos primarios (*Wearne et al., 2018*).

1.5 Relación entre consumo de psicoestimulantes con edad de inicio de síntomas y Duración de psicosis no tratada

Una de las cuestiones que más interés suscitan es si el consumo de drogas puede influir sobre la edad de inicio de síntomas psicóticos, así como si afecta al momento de ser tratados dichos síntomas, afectando a la DPNT.

Se ha demostrado que el consumo de sustancias como el cannabis en el período prodrómico (en los 12 meses anteriores al inicio de la psicosis) se asocia con una edad aún más temprana en el inicio de los trastornos del espectro de esquizofrenia (*Power et al., 2012*). Sin embargo, es poco lo que se sabe sobre el impacto del consumo de anfetamina en forma premórbida sobre la edad al inicio de la psicosis. Se observó en este estudio (*Power, BD. et al., 2014*) una relación temporal directa entre la edad de

inicio de consumo de anfetaminas y la edad de inicio de la psicosis. Además, se vio que hubo un retraso de aproximadamente 5 años desde la exposición inicial a la anfetamina hasta el inicio de la psicosis, en comparación con el cannabis. Este hallazgo podría sugerir que el consumo de anfetamina además del cannabis puede ejercer un efecto tóxico aditivo en individuos con predisposición a la psicosis. Los consumidores de MET con síntomas psicóticos, en general, han estado caracterizados por tener una edad de consumo de la sustancia temprana, por usar mayores dosis y por presentar más comorbilidad psiquiátrica que aquellos que no tienen síntomas psicóticos (*Harro, J. et al., 2015*). El siguiente estudio (*Zhornitsky et al., 2015*) sitúa la edad de diagnóstico por Trastorno de consumo de sustancia sin psicosis en 25.94 años mientras que se calculó una edad de 19.68 años para los diagnosticados por trastorno de psicosis inducida por sustancias, entre las que se encontraban alcohol, cannabis y/o psicoestimulantes (*Zhornitsky et al., 2015*). De todas formas como se ha visto en estudios previos la edad media de consumo de psicoestimulantes es mayor que la de consumo de otras drogas como cannabis, alcohol o nicotina, y esto influye directamente sobre la edad de comienzo de síntomas que por tanto suele ser más tardía que en las otras drogas. (*Yimsaard et al., 2018*).

En el siguiente estudio (*Fond, G. et al., 2018*) se calculó que la DPNT media es de 1,5 años (78 semanas) en pacientes con esquizofrenia, este estudio sugiere que el inicio de esquizofrenia durante la adolescencia, en comparación con la edad adulta, se asocia con un DUP más largo. En un metaanálisis reciente (*Bora, 2017*) que incluyó 27 estudios (publicados entre 2000 y 2015) y 3127 sujetos con esquizofrenia o trastornos esquizofreniformes, la duración media de la psicosis no tratada fue de 9,3 a 147 semanas, con la mayoría de los estudios entre 30 y 90 semanas de DPNT. El estudio de

(*Broussard, B. et al., 2013*) expuso que la edad de inicio de la psicosis está significativa y negativamente asociada con la DPNT ($r=-.26$, $p<.001$), lo que quiere decir que a mayor edad del PEP, menor tiempo transcurrirá hasta que se contacte con salud mental por primera vez. La mayoría de los estudios que examinan la DPNT entre los consumidores de cannabis y los no consumidores informan de una DPNT más corta en los consumidores (*Broussard et al., 2013*). Sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado si el consumo de psicoestimulantes puede tener relación con el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas psicóticos hasta que reciben asistencia en servicios de Salud Mental y tratamiento.

2. Objetivos e hipótesis

Objetivo general

Describir los patrones de consumo de psicoestimulantes en primeros episodios psicóticos (PEP) frente al consumo en controles sanos.

Objetivos específicos

1. Analizar y comparar frecuencia y porcentaje de consumo de psicoestimulantes tanto en PEP cómo en grupo control sano.
2. Analizar si existe una relación entre la edad de inicio de la psicosis en PEP consumidores y PEP no consumidores.
3. Analizar si existe una relación entre PEP y consumo de psicoestimulantes con la duración de la psicosis no tratada (DPNT).

Hipótesis general

La hipótesis general de este estudio pretende demostrar que existe una relación entre el consumo de psicoestimulantes y los primeros episodios psicóticos.

Hipótesis específicas

1. Los pacientes con PEP tendrán mayor porcentaje de consumo de psicoestimulantes y mayor frecuencia que los controles sanos.
2. Los pacientes consumidores de psicoestimulantes tendrán una edad de inicio del PEP más temprana que los no consumidores.

3. Los pacientes consumidores de psicoestimulantes tendrán una duración de psicosis no tratada mayor que los no consumidores.

3. Metodología

3.1 Proyecto

The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI) es un estudio de prospectivo colaborativo Europeo, que fue llevado a cabo desde el 1 de Mayo de 2010 al 1 de Abril de 2015. Entre los países colaboradores en este proyecto se encuentran Inglaterra, Francia, Italia, Holanda, España y Brasil, alcanzando una muestra de 2627 personas compuesta por tres grupos poblacionales: 1130 casos de pacientes con un primer episodio de patología psicótica (PEP) y 1497 personas entre familiares de primer y segundo grado de los pacientes mayores de 18 años sin trastorno psicótico actual o pasado y sin contacto previo con medicación antipsicótica, y controles sanos.

El objetivo principal del proyecto era realizar un estudio de casos y sus parientes, frente a controles sanos en el que durante un periodo de 5 años se analizaran la interacción de posibles determinantes genéticos y ambientales implicados en el desarrollo de trastornos psicóticos, centrado principalmente en primeros episodios psicóticos, debido al progresivo aumento de la incidencia y la prevalencia en las últimas décadas.

Los centros participantes en el estudio se dividían en 17 áreas y se encontraban en Inglaterra (Londres, Cambridgeshire y Peterborough), en Francia (París. Val-De-Marne y Puy-de-Dôme), en Holanda (Ámsterdam Central, Gouda y Voorhout), Italia (Palermo, Boloña y Veneto), España (Madrid, Barcelona, Valencia, Oviedo, Santiago y Cuenca) y Brasil (Ribeiro Preto). El proyecto fue coordinado por Maastricht University (MUMC), el

coordinador fue el profesor Jim Van OS, director de investigación clínica en MHeNS, la investigación sobre salud mental y neurociencia en MUMC y responsable de la línea de investigación de interacciones gen-ambiente (GxE).

3.2 Diseño del estudio.

Este estudio, de entre las diversas variables, se centra en comparar el consumo de psicoestimulantes en los pacientes con primeros episodios psicóticos, con los controles sanos, con el fin de ver cómo influye el consumo de esta droga en el desencadenamiento de un primer episodio de psicosis.

El TFM consiste en un subestudio del proyecto más grande llevado a cabo por EUGEI. Realizo este estudio gracias a hacer prácticas del Máster Investigación Salud Mental, estancia del tipo clínica en el grupo de Investigación del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital Gregorio Marañón, que es centro participante en todas las fases del diseño: reclutamiento de pacientes, recogida de datos y explotación de los mismos.

Para la realización del mismo he utilizado las siguientes variables: sociodemográficas (edad, sexo, etnia, país natal, clase social de los padres, estado civil, situación laboral, enfermedad mental en padres, psicosis en primer grado familiar y diagnóstico de los PEP), de edad de inicio de consumo, edad de inicio de síntomas, edad del primer contacto con salud mental, edad del primer tratamiento, número de veces de consumo de psicoestimulantes en el último año, número de veces de consumo de psicoestimulantes a lo largo de la vida, duración de la psicosis no tratada (DPNT) en semanas, semanas desde el inicio de síntomas hasta el primer tratamiento, semanas desde el inicio de síntomas hasta el 75%.

3.3 Participantes

La muestra seleccionada fueron personas con primeros síntomas psicóticos referidas al estudio EU-GEI por sus centros de salud mental. Se seleccionaron a todas aquellas personas que habían contactado con los servicios de salud mental, dentro de las áreas anteriormente nombradas, con una sospecha de primer episodio psicótico.

Los participantes fueron integrados en el estudio acorde con los siguientes criterios de inclusión: tener entre 18 y 64 años, vivir dentro de una de las áreas, anteriormente nombradas, de estudio, y presentar un primer episodio psicótico sin tratar o en el que la medicación antipsicótica no hubiera comenzado antes del primero de mayo de 2010).

Los criterios de exclusión fueron: no ser residentes del área definida, haber recibido tratamiento para la psicosis a causa de un contacto previo con los servicios de salud mental, haber tenido síntomas psicóticos con causa orgánica o precipitados por tóxicos y ser menor de 18 años o mayor de 64 años.

De estos sujetos se obtuvo el consentimiento informado y posteriormente fueron evaluados con la escala OPCRIT (Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness) y clasificados según el diagnóstico establecido por la misma.

Los criterios de inclusión para los controles sanos fueron tener entre 18 y 64 años, vivir en una de las áreas de estudio, que son las mismas que para los casos, y no haber padecido o padecer en el presente de psicosis o haber estado en algún momento bajo tratamiento antipsicótico. Los criterios de exclusión fueron no cumplir alguno de los criterios de inclusión.

3.3.1 Datos perdidos

Para realizar el análisis de datos se utilizaron las variables sociodemográficas registradas de mayor interés de casos y controles. El análisis de datos sobre el consumo de psicoestimulantes y las variables derivadas se centró en los pacientes.

Los datos que no estaban completos en la base de datos fueron limpiados y clasificados como missing, not applicable o -99, según el caso.

Se excluyó también a aquellos con un primer episodio psicótico con una edad ≤ 12 años, por considerarse una edad de debut demasiado temprana.

Nuestro análisis sociodemográfico contó con el total de 2627 participantes iniciales de los cuales 1130 eran pacientes con primeros episodios psicóticos (PEP), y 1497 controles. En el análisis de consumo de psicoestimulantes en los últimos 12 meses, habían consumido: 89 PEP y 57 controles, el resto de sujetos confirmaron no haber consumido en el último año o fueron datos perdidos. En cuanto al consumo a lo largo de toda la vida habían consumido psicoestimulantes 217 PEP y 162 controles.

De los 1130 pacientes con PEP, se registró que 217 habían consumido psicoestimulantes alguna vez en su vida, mientras que los 913 restantes nunca habían consumido psicoestimulantes o fue dato perdido.

3.4 Instrumentos o Escalas de Evaluación

Las escalas específicas que hemos usado para nuestro estudio han sido extraídas del CRD (cuaderno de registro) del EU-GEI, entre ellas se encuentran:

- Formulario de datos generales. Nombres, apellidos, sexo, fecha de nacimiento, teléfono, dirección, y fecha de la evaluación.

- Datos sociodemográficos MRC. Sexo, edad, etnia, orígenes étnicos, lugar de nacimiento, edad de migración (si procede), lugar de nacimiento de los padres, clase social, titulación profesional, clase social y titulación profesional de los padres, número de hermanos, estado civil ahora, hace un año y hace 5 años, nivel de estudios más alto conseguido, trabajo, y religión.

- Cuestionario sobre el consumo de psicoestimulantes. Consumo actual, si se ha consumido esta última semana, el número de semanas de consumo en los últimos 12 meses, la frecuencia de este consumo, si se ha consumido psicoestimulantes a lo largo de la vida, edad de inicio de consumo, edad en la que se produjo mayor frecuencia de consumo, y la frecuencia del mismo en ese momento.

- NOS-DUP (Nottingham onset Schedule: modified DUP versión). El diagnóstico psiquiátrico más actual, fecha más aproximada del inicio de la psicosis, fecha de contacto con los servicios de salud mental, fecha de comienzo del tratamiento, fecha del tratamiento al 75%, la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en semanas.

A partir de las variables recogidas en la base de datos: fecha de nacimiento, fecha del primer episodio psicótico, la fecha del primer contacto con salud mental, la fecha del

inicio del tratamiento con antipsicóticos y la fecha del tratamiento al 75%, hemos creado las siguientes variables de interés:

- 1) Edad del primer episodio psicótico (años)
- 2) Edad del primer contacto con salud mental (años)
- 3) Edad del primer tratamiento (años)
- 4) El número de semanas desde el primer episodio hasta el primer contacto con salud mental
- 5) El número de semanas desde el primer episodio hasta el comienzo del tratamiento
- 6) El número de semanas desde el primer episodio hasta cuando el tratamiento se encuentra al 75%

-Cuestionario tanto para PEP como para controles sanos sobre la experiencia con cannabis, inhalantes, crack, cocaína, sedantes, opiáceos, alucinógenos, y ketamina. Las preguntas fueron: el sujeto alguna vez ha consumido, o no, la droga que se esté evaluando en ese momento, edad que tenía el sujeto cuando realizó el primer consumo de esa droga, consumo de la sustancia realizado por el sujeto en la última semana, el número de semanas total de consumo de la droga que ha realizado en los últimos 12 meses, frecuencia del consumo de la droga en el momento de la evaluación (diario, semanal, mensual u otro), fecha en que el sujeto consumió la droga de forma más habitual, edad a la que el evaluado realizó un consumo más frecuente de la droga y la frecuencia con la que consumía la droga a esa edad (diario, semanal, mensual u otro).

La evaluación de OPCRIT consistió además en una entrevista clínica semiestructurada, y en una revisión de cada uno de los casos. En algunas zonas se incluyeron Programas de evaluación clínica en neuropsiquiatría (ej. Reino Unido e Italia), Evaluación integral de síntomas e historia (ej. Países Bajos), Entrevista estructurada para el DSM-IV (Brasil), y entrevista diagnóstica para estudios genéticos (Francia). Cuando la evaluación OPCRIT no fue posible, se confió en los diagnósticos clínicos.

Los equipos de salud mental fueron entrenados, o contaron con expertos, en principios epidemiológicos y de incidencia para reducir el sesgo de verificación no diferencial.

3.5 Análisis estadísticos

La comparación de las variables sociodemográficas y clínicas entre los grupos de sujetos (PEP y controles) se realizaron mediante la prueba chi-cuadrado para las variables categóricas y mediante análisis de varianza (t-test o ANOVA) o Kruskal Wallis para las variables cuantitativas. Se utilizaron tests paramétricos tras confirmar una distribución normal de los datos de acuerdo con el test de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de medias o proporciones de las variables sobre el consumo de psicoestimulantes entre los grupos de sujetos (PEP y controles) se realizaron mediante t-test o Chi-cuadrado. La comparación de las variables de edad de inicio de los síntomas psicóticos y de Duración de psicosis no tratada entre los pacientes PEP con y sin consumo de psicoestimulantes se realizó mediante t-test.

Por último, la relación entre consumo de psicoestimulantes y edad de inicio de los síntomas psicóticos/duración de psicosis no tratada se realizó mediante coeficientes de correlación de Pearson.

Se consideraron diferencias significativas en los resultados que mostraron un valor de $p < 0,05$. Para realizar el análisis estadístico y la gestión de información se utilizó el programa IBM SPSS STATISTICS versión 19.

4. Resultados

4.1 Descripción sociodemográfica

Se incluyeron en el estudio un total de 2627 individuos, 1130 pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) (edad media 31.25, 61.7% varones, 63.3% raza blanca) y 1497 controles (edad media 36.06, 47.2% varones, 78.7% raza blanca). Los países en los que se realizaron las evaluaciones fueron Reino Unido, Holanda, España, Francia, Italia y Brasil, con porcentajes muy similares entre casos (9.3%-21.8%) y controles (9.8%-22.4%).

En el nivel educativo de los sujetos, el grupo control tenía mayor proporción de sujetos con estudios superiores, mientras los PEP mostraron un porcentaje más alto en la categoría de estudios mínimos. En el ámbito de empleo, casi el doble de personas del grupo control en comparación con los PEP tenía trabajo en el momento de la evaluación. Por otro lado, mientras más de la mitad de los PEP se encontraban solteros en el momento de la evaluación, el triple de sujetos del grupo control estaba casado o tenían una relación estable.

En el grupo de PEP se observó un mayor porcentaje de familiares de primer grado con enfermedad mental frente al grupo control. Los diagnósticos que presentaban el grupo de PEP se distribuían de la siguiente manera: dentro de los trastornos de psicosis afectiva la mitad de los sujetos 50.7% fueron diagnosticados de esquizofrenia (EQZ), en segundo lugar se diagnosticó alrededor del 13% con depresión (depr) y trastorno bipolar (TB), y por último se diagnosticó el trastorno esquizoafectivo (EQZaff), el

trastorno desilusional (TD) y psicosis no afectiva (Psy NOS) en menos del 10% de sujetos.

Todos los datos nombrados pueden encontrarse en la tabla 1 de descripción sociodemográfica.

Tabla 1. Descripción sociodemográfica

N= 2627	Primer episodio psicótico (n=1130)	Controles (n=1497)	Comparativa
Edad, media (DE)	31.25 (10.61)	36.06 (12.90)	t= -10.47, p<0.001
Sexo, masculino n (%)	697 (61.7)	706 (47.2)	Chi ² = 54.56, p<0.001
Etnia: Blanco/Negro/Mezcla/Asiático/Norteafricano/Otros n (%)	715(63.3)/183 (16.2)/110 (9.7)/35(3.1)/52(4.6) /35 (3.1)	1178(78.7)/121(8.1)/ 116(7.7)/33(2.2)/ 24(1.6)/24(1.6)	Chi ² = 89.19, p<0.001
País: Reino Unido/ Holanda/ España/ Francia/ Italia/ Brasil	246 (21.8)/196 (17.3)/204(18.1)/105 (9.3)/ 187(16.5)/ 192(17.0)	336 (22.4)/210(14.0)/ 222(14.8)/ 147(9.8)/ 280 (18.7)/302 (20.2)	Chi ² = 14.18, p=0.015
Clase social de padres: Salariado /interm/ct/desempl, n (%)	254(22.5)/ 253(22.4)/ 451 (39.9)/ 15(1.3)	440(29.4)/381(25.5)/ 546 (36.5)/ 3(2.0)	Chi ² = 26.23, p<0.001
Estado Civil: Soltero/ casado o relación estable/ divorciado o viudo, n (%)	693(61.3)/319(28.2)/ 75(6.6)	483(32.2)/924(61.8)/ 87(5.8)	Chi ² = 330.98, p<0.001
Nivel de educación: Sup/interme/bajo, n (%)	184(16.3)/749(66.3)/185(16.4)	552(36.9)/866(57.8) /72(4.8)	Chi ² = 193.03, p<0.001
Situación laboral: Desempleado/ Estudiante/ empleado, n (%)	631(55.8)/ 125(11.1)/350(30.9)	369(24.7)/228(15.2)/ 886(59.2)	Chi ² = 306.70, p<0.001

Enfermedad mental en padres, si n (%)	337(29.8)	316(21.1)	Chi ² = 34.18, p<0.001
Psicosis en primer grado familiar, si n (%)	150(13.3)	66(4.4)	Chi ² = 77.05, p<0.001
Diagnóstico EQZ/ EQZaff/depr/TB/ TD/Psy NOS	573 (50.7)/ 59 (5.2)/ 152 (13.5)/ 155 (13.7)/ 59 (5.2)/ 106 (9.4)	-	-

Abrevi: Interm (nivel intermedio); CT (clase trabajadora); Desempl (desempleado); sup (nivel educacional superior);EQZ (esquizofrenia); EQZaff (esquizoafectivo); Depr (depresivo); TB (trastorno bipolar); TD (trastorno desilusional); Psy NOS (psicosis no afectiva). Situación Laboral: Desempleado (desempleado y económicamente inactivo), estudiante (estudiante), Empleado (trabajador a tiempo parcial, trabajador a tiempo completo y autónomo).

4.2 Consumo de psicoestimulantes

4.2.1 Consumo actual de psicoestimulantes (<12 meses)

En el último año, en el grupo de primer episodio psicótico (PEP) consumieron psicoestimulantes el doble de personas (7.9%) que en el grupo control (3.8%), siendo dicha diferencia significativa.

El número de semanas de consumo en este último año fue significativamente mayor en el grupo PEP frente al grupo control, teniendo en cuenta tanto toda la población estudiada cómo exclusivamente a aquellos que confirmaron haber consumido.

Todos los datos pueden encontrarse en la tabla 2 de comparación de consumo de psicoestimulantes entre grupo PEP y grupo control.

4.2.2 Consumo de psicoestimulantes a lo largo de la vida.

Del total de 2627 personas estudiadas, 379 admitieron haber consumido psicoestimulantes en algún momento de su vida (rango de edad media del primer consumo 19-21 años). De las 379 personas que afirmaron haber consumido psicoestimulantes, 217 debutaron con un primer episodio de psicosis.

En el grupo de personas con PEP consumieron psicoestimulantes de manera frecuente el doble (6.6% frecuencia, edad media comienzo 20.44, edad final de consumo 22.11) que en los grupos control (3.1% frecuencia, edad media comienzo 20.88, edad final consumo 22.89).

Todos estos datos se encuentran en la Tabla 2, en el apartado: consumo a lo largo de la vida.

Entre otras drogas destacables un 27.3% del grupo PEP consumió cocaína en algún momento, frente a un 13% del grupo control. La información sobre el consumo de otras drogas puede verse en el Anexo 1.

Tabla 2. Comparación de consumo de psicoestimulantes entre PEP y controles

N=2627	Primer episodio psicótico (n=1130)	Controles(n=1497)	Comparativa
Consumo actual (<12 meses)			
Consumo sí n (%)	89 (7.9)	57 (3.8)	Chi ² = 20.31, p<0.001
Consumo en la última semana, sí n (%)	5 (0.4)	2 (0.1)	Chi ² = 2.31, p= 0.128
Número de semanas en el último año, media (DE)	0.58 (4.07)	0.16 (1.86)	t= 3.18, p= 0.002
Número de semanas en el último año (sujetos>0 semanas), media (DE)	9.17 (13.67)	4.88 (9.13)	t=2.05, p= 0.042
Frecuencia de consumo Diario/ Semanal / menos, n (%)	5 (6.1)/20(24.4)/57(69. 5)	1 (1.9)/8(15.1)/44(83. 0)	Chi ² = 3.41, p=0.182
A lo largo de la vida			
Consumo alguna vez, sí n (%)	217 (19.7)	162 (10.9)	Chi ² = 38.79, p<0.001
Edad de primer contacto, media (DE)	19.83 (4.6)	20.7 (5.2)	t=-1.81, p= 0.071

Alguna vez fue consumidor frecuente, si n (%)	75 (6.6)	47 (3.1)	Chi ² = 18.08, p<0.001
Frecuencia de consumo Diariamente/ semanalmente/ menos	16 (1.4)/ 49 (4.3)/ 112 (9.9)	4 (0.3)/25 (1.7)/ 91 (6.1)	Chi ² =6.45, p=0.040
Edad del comienzo de consumo frecuente, media (DE)	20.44 (5.39)	20.88 (4.89)	t= -0.59, p= 0.555
Edad del final del consumo frecuente, mean (SD)	22.11 (5.73)	22.80 (5.30)	t= -0.86, p= 0.391
Años de uso, media (DE)	1.93 (2.52)	1.91 (2.35)	t=0.03, p= 0.976

Nota. En uso en la última semana: 2 datos perdidos

En el último año de consume de los usuarios, numero de semanas: sin los sujetos que nunca han consumido y sin 27 datos perdidos.

Frecuencia de los consumidores, diariamente/semanalmente/menos: 11 datos perdidos.

4.3 Descripción de la edad de inicio y la duración de psicosis no tratada (DPNT)

En el grupo de PEP la edad media de inicio de síntomas fue 29.76 (DE=10.59), la edad media de primer contacto con salud mental fue 30.97 (DE=10.61) y la edad media del primer tratamiento farmacológico fue 31.09 (DE=10.69).

El número de semanas medio desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto con salud mental fue de 60.91 (DE=173.67), el número de semanas medio desde el inicio de los síntomas hasta el primer tratamiento farmacológico fue 61.02 (DE=173.90) semanas y hasta el uso del 75% del tratamiento la media fue de 64.25 (DE=173.80).

4.4 Relación entre consumo de psicoestimulantes y edad de inicio y DPNT

4.4.1. Relación entre consumo de psicoestimulantes, edad de inicio y DPNT en el último año

Para el grupo de pacientes PEP consumidor en el último año desde que aparecen los primeros síntomas en consumidores de psicoestimulantes a los 24.60 años (DE=7.09) hasta que se establece el primer contacto con salud mental (25.39 años, DE=7.22) y se pauta el primer tratamiento farmacológico (25.50 años, DE=7.42), transcurre una media aproximada de 1 año. Para el grupo de pacientes PEP no consumidor el tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas (30.23 años, DE=10.74) hasta el primer contacto con salud mental (31.47 años, DE=10.42) y hasta que se instaura el primer tratamiento farmacológico (31.59 años, DE=10.80) es similar al dato anterior, pero ocurre aproximadamente 5 años después para cada una de las tres variables.

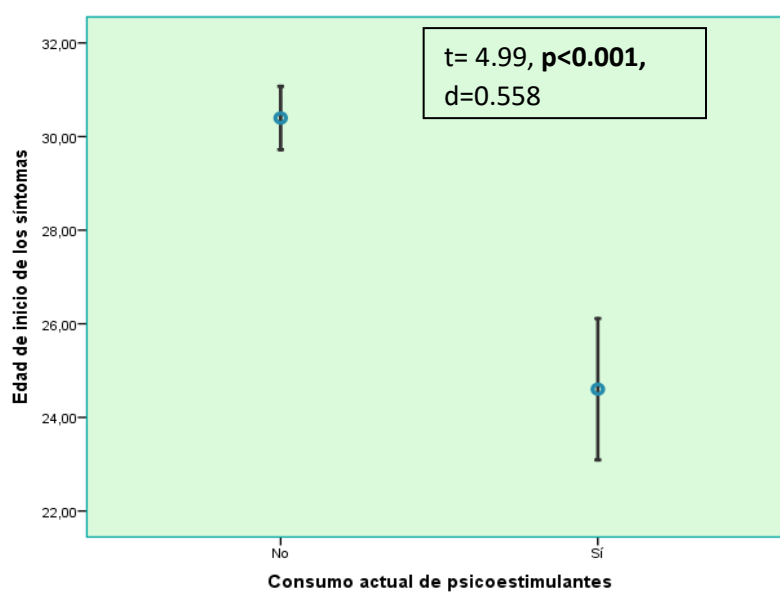
La media de semanas desde el primer episodio psicótico hasta el primer contacto con salud mental en consumidores de psicoestimulantes (41.05) y en no consumidores (62.72), las semanas desde el primer episodio psicótico hasta el primer tratamiento, y las semanas desde el primer episodio psicótico al 75% del tratamiento que en consumidores fue de (42.16) y en no consumidores (66.26). Todos los datos se muestran en la tabla 3.

En la gráfica 1 se observa que la edad de inicio de los síntomas psicóticos en los PEP consumidores de psicoestimulantes es significativamente menor que la de los PEP no consumidores de psicoestimulantes.

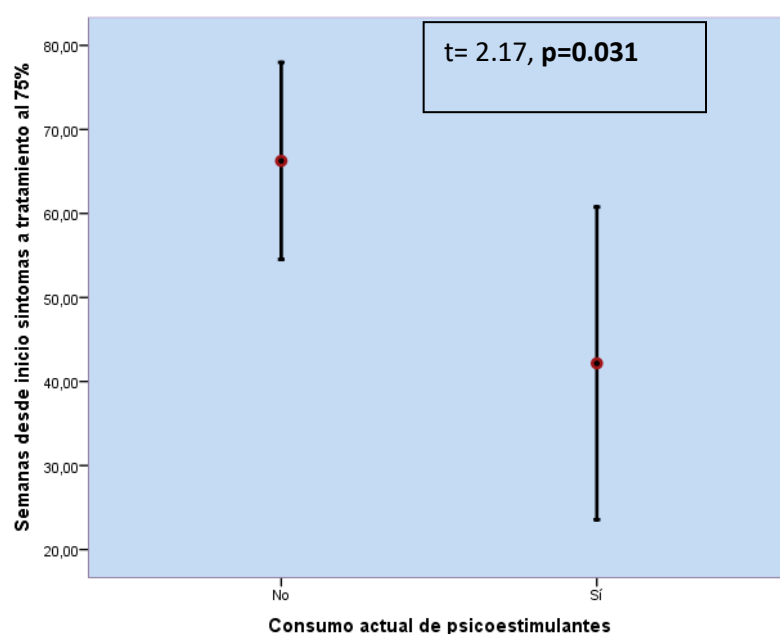
En la gráfica 2 se observa que la duración de la psicosis no tratada (DPNT) hasta el 75% en los PEP consumidores de psicoestimulantes es significativamente menor que la de los PEP no consumidores de psicoestimulantes.

Tabla 3. Comparación de edad de inicio y Duración de la psicosis no tratada entre los que han consumido y no, en el último año

Primer episodio psicótico (n= 1130)			
Consumo último año	Si (n = 87)	No (n=972)	Comparación
Edad del inicio de síntomas, media (DE)	24.60 (7.09)	30.23 (10.74)	t= 4.99, p<0.001 , d=0.558
Edad de primer contacto con salud mental, media (DE)	25.39 (7.22)	31.47 (10.72)	t= 5.18, p<0.001 , d=0.58
Edad del primer tratamiento farmacológico, media (DE)	25.50 (7.42)	31.59 (10.80)	t= 4.99, p<0.001 , d=0.558
Semanas desde inicio de síntomas al primer contacto con salud mental, media (DE)	41.05 (104.87)	62.72 (178.56)	t= 1.71, p= 0.089
Semanas desde el inicio de síntomas hasta el primer tratamiento farmacológico, media (DE)	38.61 (85.23)	63.05 (170.68)	t= 2.19, p= 0.030
Semanas desde el inicio de síntomas hasta el 75% tratamiento, media (DE)	42.16(84.67)	66.26 (179.60)	t= 2.17, p=0.031
Nota.			



Gráfica 1. Edad de inicio de los síntomas en PEP con y sin consumo de psicoestimulantes



Gráfica 2. Semanas desde el inicio de síntomas hasta tratamiento al 75% en consumidores y no consumidores

No se observaron relaciones significativas entre la edad de inicio de los síntomas, la edad del primer contacto con salud mental, la edad del primer tratamiento, las semanas transcurridas desde el inicio de síntomas hasta el primer contacto con salud

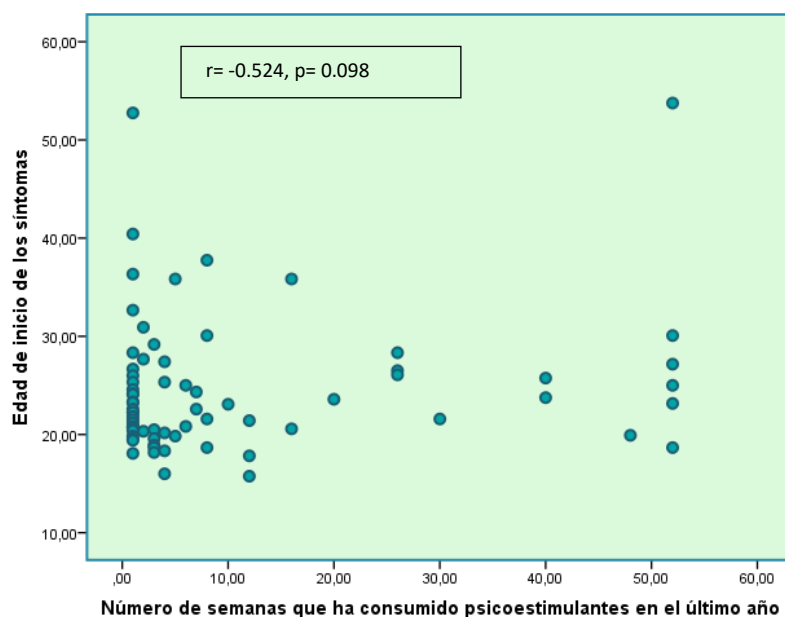
mental, las semanas desde el inicio de síntomas hasta el primer tratamiento farmacológico y las semanas desde el inicio de síntomas hasta el tratamiento al 75% con el número de semanas de consumo en el último año, cómo se observa en la tabla 4.

En el gráfico 3 se observa que la relación entre la edad de inicio de los síntomas psicóticos en los PEP consumidores de psicoestimulantes y las semanas de consumo en el último año, es positiva y directa.

Tabla 4. Relación entre edad de inicio y DPNT, y número de semanas de consumo en el último año

Edad de inicio de los síntomas, r, p	r= -0.524, p= 0.098
Edad de primer contacto con salud mental, (r, p)	r= -0.05, p= 0.083
Edad del primer tratamiento farmacológico, (r, p)	r= -0.053, p= 0.098
Semanas desde el inicio de los síntomas al primer contacto con salud mental, (r, p)	r= -0.006, p= 0.847
Semanas desde el inicio de los síntomas hasta el primer tratamiento farmacológico, (r, p)	r= -0.005, p= 0.867
Semanas desde el inicio de los síntomas hasta el 75% tratamiento, (r, p)	r= -0.001, p= 0.975

Nota.



Gráfica 3. Correlación entre el número de semanas de consumo de psicoestimulantes en el último año y la edad de inicio de síntomas

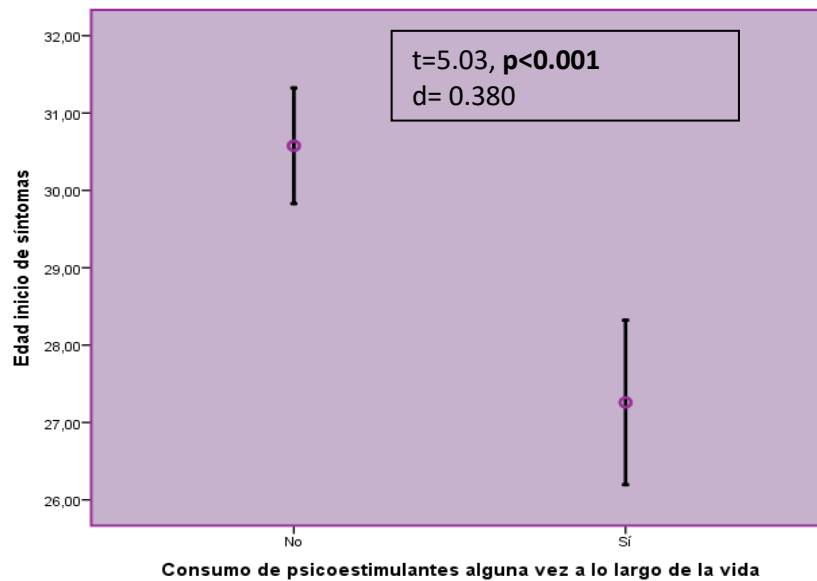
4.4.2 Relación entre consumo de psicoestimulantes a lo largo de la vida y edad de inicio y DPNT

Teniendo en cuenta el consumo en cualquier momento de la vida, para las personas que afirman haber consumido: desde que aparecen los primeros síntomas a los 26.96 años (DE=8.08) hasta que se establece el primer contacto con salud mental (28.22 años, DE=7.74) y se pauta el primer tratamiento farmacológico (28.27 años, DE=7.89), transcurre una media aproximada de 1 año. Para el grupo de pacientes PEP no consumidor el tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas (30.47 años, DE=11.03) hasta el primer contacto con salud mental (31.66 años, DE=11.11) y hasta que se instaura el primer tratamiento farmacológico (31.78 años, DE=11.17) es similar al dato anterior, pero ocurre aproximadamente 4 años después para cada una de las tres variables.

La media de semanas desde el primer episodio psicótico hasta el primer contacto con salud mental en consumidores alguna vez en la vida de psicoestimulantes (65.16) y en no consumidores (59.84), las semanas desde el primer episodio psicótico hasta el primer tratamiento, y las semanas desde el primer episodio psicótico al 75% del tratamiento que en consumidores fue de 63.97 y en no consumidores 64.32. Estos datos se pueden encontrar en la tabla 5.

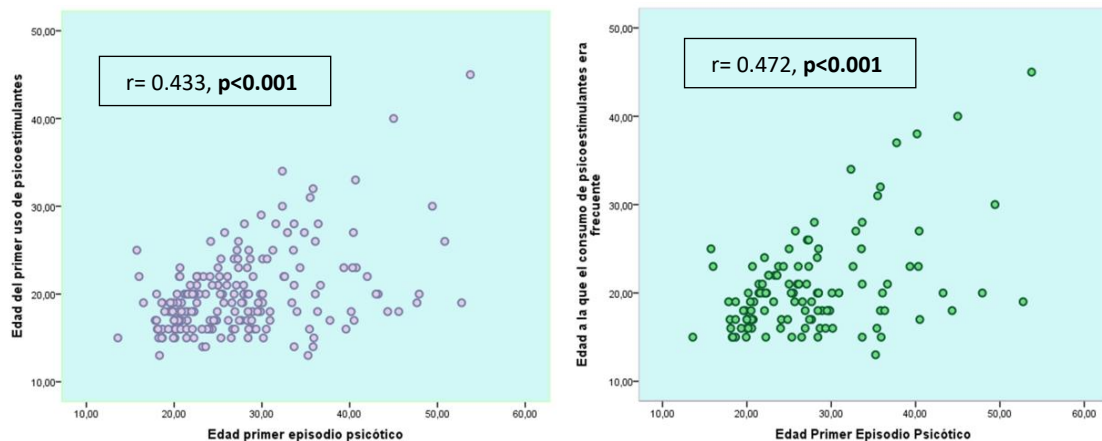
Tabla 5. Comparación de edad de inicio y DPNT entre los que han consumido y no en algún momento de la vida.

Primer episodio psicótico (n= 1130)			
Consumo a lo largo de la vida	Si (n=217)	No (n=913)	Comparación
Edad del inicio de síntomas, media (DE)	26.97 (8.08)	30.47 (11.03)	t=5.03, p<0.001 d=0.380
Edad de primer contacto con salud mental, media (DE)	28.22 (7.74)	31.66 (11.11)	t=5.27, p<0.001. d=0.398
Edad del primer tratamiento, media (DE)	28.27 (7.89)	31.78 (11.17)	t=5.09, p<0.001. d=0.405
Semanas desde el inicio de síntomas al primer contacto con salud mental (DPNT), media (DE)	65.16 (170.19)	59.84 (174.63)	t=-0.397, p=0.692
Semanas desde el inicio de síntomas hasta el primer tratamiento, media (DE)	60.48 (160.30)	61.16 (177.19)	t=0.049, p=0.961
Semanas desde el inicio de síntomas hasta el 75% tratamiento, media (DE)	63.97 (160.07)	64.32 (177.11)	t=0.026, p=0.980
Nota.			



Gráfica 4. Relación entre consumo de psicoestimulantes a lo largo de la vida y edad de inicio.

Por último, se observaron correlaciones significativas entre la edad de inicio de los síntomas y la edad de primer consumo de psicoestimulantes ($r= 0.433$, $p<0.001$), y la edad a la que más frecuente era el consumo de psicoestimulantes ($r= 0.472$, $p<0.001$), mostradas en los gráficos 5 y 6.



Gráfica 5 y 6. Correlación entre el primer episodio psicótico y la edad de primer uso de psicoestimulantes/ edad en la que el consumo fue más frecuente, respectivamente.

5. Discusión

Descubrimientos más destacables

Este es el primer estudio que estudia el consumo de psicoestimulantes y su relación con edad de inicio de síntomas psicóticos y la duración de psicosis no tratada (DPNT) en una muestra muy amplia de pacientes con primer episodio psicótico (PEP) y de controles sanos.

De nuestro estudio extraemos tres hallazgos principales: el primero es que el grupo PEP muestra un mayor porcentaje de personas (7.9%) que consumen o han consumido psicoestimulantes, en algún momento de su vida, en comparación con el grupo control (3.8%). El segundo de los hallazgos que encontramos, y de los más importantes de cara a investigaciones futuras, es que la edad de inicio de síntomas psicóticos es cinco años anterior en consumidores de psicoestimulantes (24.60 años), tanto actuales como aquellos que han consumido alguna vez en su vida, que en no consumidores (30.23 años). Por último, encontramos una relación directa y positiva entre la edad de inicio de los síntomas psicóticos y la edad en la que se produjo el primer consumo de psicoestimulantes.

Un estudio sitúa la edad de inicio de síntomas en pacientes sin antecedentes de drogas en 28.7 (\pm 9.0) años (*Hickling et al., 2016*), en el caso de nuestro estudio el inicio de síntomas sin consumo de psicoestimulantes está en 30 años, mientras que aquellos que si han consumido esta droga tuvieron su primer episodio como media a los 25 años, estando la edad de primer contacto con la droga psicoestimulante alrededor de los 20 años.

Comparación con investigaciones previas

En la línea de la hipótesis de la interacción genética ambiental como etiología del inicio de la psicosis se ha descrito el consumo de diferentes drogas, incluso los psicoestimulantes como factor de riesgo para desarrollo de síntomas psicóticos (*Bramness et al., 2012*). Basándonos en otros estudios previos, una cuarta parte de los consumidores de metanfetamina (MET) terminará desarrollando síntomas psicóticos clínicamente significativos (*McKetin, McLaren, Lubman, Hides, 2006*). Una revisión de estudios recientes sobre la psicosis asociada al consumo de metanfetamina informó que entre el 26% y el 46% de personas dependientes de MET sufrieron un episodio psicótico, según nuestro estudio un 19.7% de los que habían sido consumidores en algún momento de su vida terminaron desarrollando PEP, frente al 10% que a pesar de consumir algún psicoestimulante no la habían desarrollado, este resultado está en consonancia con el de un estudio japonés (*Bramness et al. 2012*) en el que se concluyó que aunque los psicoestimulantes podían llegar a aumentar la probabilidad de psicosis en pacientes sanos, no todos los individuos sanos sometidos a las dosis de anfetaminas utilizadas en el experimento, llegaron a desarrollar psicosis. En su estudio Bramness considera que el trastorno psicótico primario y la psicosis precipitada por las anfetaminas no deben considerarse como dos fenómenos separados, sino como dos fenómenos interrelacionados de manera dinámica.

Centrándonos en la relación entre consumo de metanfetaminas (MET) y la edad tanto de inicio de consumo como de inicio de síntomas, el estudio de (*Hides et al., 2015*) aporta un poco de luz sobre el tema: acorde con sus resultados los consumidores sin patología psicótica realizaron su primer consumo de MET a los 20.75 años ($DE=7.45$),

mientras que aquellos con un trastorno psicótico primario o con un trastorno psicótico inducido por sustancias comenzaron su consumo alrededor de los 18.70 (DE= 4.80). Es destacable en este mismo estudio que la edad en la que el consumo de MA se hizo frecuente diferencia a los pacientes sin trastorno psicótico (24.03 años) de aquellos con trastorno psicótico inducido por sustancias (20.26 años) por 4 años. En nuestro estudio diferencia entre la edad de inicio de consumo en PEP y en grupo control fue no significativa pero en ambos la media de edad fue bastante joven (20.44 años). Tanto los resultados del estudio de (*Hides et al., 2015*) como los nuestros son coherentes con el hallazgo de (*Chen et al., 2015*) de que la edad temprana de primer consumo de MET, más antecedentes familiares, pueden predecir la predisposición a un primer episodio psicótico temprano inducido por la sustancia. En relación con la edad de comienzo de síntomas en el PEP un metaanálisis realizado por (*Allot, K. et al., 2017*) situaba la edad media de los pacientes PEP entre 15 y 32 años, en otro metanálisis la edad media de los pacientes PEP fue de 23.3 años (*Santesteban, O. et al., 2017*). Otro estudio (*Golay et al., 2017*) situó la edad media de 256 pacientes con PEP en 23.14 años, de estos 256 pacientes un 80.1 % había abusado alguna vez en su vida de alcohol, cannabis u otras sustancias. Todos estos estudios coinciden con nuestros de la media de edad del PEP en consumidores de MET alguna vez en su vida (26.97 años) y difiere un poco de la edad media del PEP en no consumidores (30.47 años), esto puede deberse a la influencia del consumo de sustancias (psicoestimulantes, cannabis, alcohol...) en el inicio del PEP. La revisión sistemática y meta análisis realizada por (*Perkins., et al 2005*) concluyó que la DPNT se relacionaba directamente con la gravedad de los síntomas negativos y no con los positivos, este descubrimiento coincidiría con nuestros resultados donde la DPNT es menor en pacientes de PEP consumidores de

psicoestimulantes en el último año (41.05 semanas), que en no consumidores (67.72 semanas) lo que probablemente se deba a brotes más graves de sintomatología tanto negativa como positiva exacerbados por el consumo de esta sustancia.

Limitaciones

A pesar de la ventaja que supone el tamaño de nuestro estudio también conlleva algunas limitaciones entre las que encontramos: la diferencia en la recogida de datos de algunas variables entre los múltiples países (aunque se realizó un importante trabajo de homogenización de las mismas); además en una muestra tan grande la pérdida de información es mayor, esto nos dificulta a la hora de realizar cálculos estadísticos pues altera los resultados. Aparte no hay estudios de esta magnitud con los que se puedan comparar resultados.

Fortalezas y futuras investigaciones

Con investigaciones como esta se abre un considerable número de líneas de futura investigación, como el estudio más profundo y completo de los efectos de los psicoestimulantes en la salud mental, la relevancia en los síntomas negativos de una edad de inicio de consumo y de síntomas demasiado temprana, la interacción que pueden producir los psicoestimulantes con otras drogas a nivel del desarrollo de la psicosis, etc. De momento la aplicación de los resultados obtenidos nos ayuda a conocer el impacto que tiene el consumo de psicoestimulantes en personas vulnerables a padecer algún tipo de trastorno psicótico. Es importante también el estudio y desarrollo que siguen los primeros episodios psicóticos tras o mientras se produce el consumo de psicoestimulantes. También servirá para conocer si realmente

hay una relación entre la DPNT con el comienzo de la edad de consumo, y/o con la gravedad de los síntomas.

6. Conclusiones

Cómo esperábamos se produce un mayor consumo de psicoestimulantes en el grupo de primer episodio psicótico (PEP) en comparación con el grupo control sano, destacando el alto riesgo de psicosis que provoca el consumo de esta sustancia.

Los pacientes PEP con consumo de psicoestimulantes son significativamente más jóvenes que los pacientes sin consumo. El consumo de psicoestimulantes se asocia con un inicio más temprano de la psicosis. La edad de inicio de consumo correlaciona positivamente con la edad de inicio de la enfermedad, sugiriendo que una reducción en el consumo podría tener un efecto significativo en la incidencia de la enfermedad.

Finalmente, como hemos observado, la duración (en semanas) de la psicosis no tratada es menor en consumidores de psicoestimulantes en los últimos 12 meses con PEP que en no consumidores, concluimos que esto se debe a la mayor y más repentina gravedad de los síntomas provocados por el consumo de psicoestimulantes.

7. Referencias bibliográficas

- Allott, K., Fraguas, D., Bartholomeusz, C. F., Díaz-Caneja, C. M., Wannan, C., Parrish, EM., Rapado-Castro, M. (2017). Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 48(10), 1592–1607. doi:10.1017/s0033291717003002
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)
- Bora, E., Yalincetin, B., Akdede, BB., Alptekin, K. (2018). Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 193, 3–10. doi:10.1016/j.schres.2017.06.021
- Bramness, JG., Gundersen, ØH., Guterstam, J., Rognli, EB., Konstenius, M., Løberg, EM., Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC psychiatry*, 12, 221. doi:10.1186/1471-244X-12-221
- Bramness, JG., Rognli, EB. (2016). Psychosis induced by amphetamines. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(4), 236–241. doi:10.1097/ycp.0000000000000254
- Broussard, B., Kelley, ME., Wan, CR., Cristofaro, SL., Crisafio, A., Haggard, PJ., Compton, MT. (2013). Demographic, socio-environmental, and substance-related predictors of duration of untreated psychosis (DUP). *Schizophrenia research*, 148(1-3), 93–98. doi:10.1016/j.schres.2013.05.011

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud mental (Cibersam). (2015). Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia.

Chen, CK., Lin, SK., Chen, YC., Huang, MC., Chen, TT., Ree, SC., Wang, LJ. (2015). Persistence of psychotic symptoms as an indicator of cognitive impairment in methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 148, 158–164. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.12.035

Cheng, SC., Schepp, KG. (2016). Early Intervention in Schizophrenia: A Literature Review. *Archives of Psychiatric Nursing*, 30(6): 774-781. doi:10.1016/j.apnu.2016.02.009

Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. (2016). Atención a Primeros Episodios Psicóticos. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/156344/6716088/20161026_PROGRAMA+PRIMEROS+EPISODIOS+PSIC%C3%96TICOS_CAST.pdf

Dunkley, JE., Bates, GW., Findlay, BM. (2013). Understanding the trauma of first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(3), 211–220. doi:10.1111/eip.12103

Fond, G., Boyer, L., Andrianarisoa, M., Godin, O., Brunel, L., Bulzacka, E., Aouizerate, B. (2018). Risk factors for increased duration of untreated psychosis. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophrenia Research*, 195, 529–533. doi:10.1016/j.schres.2017.08.058

Fraguas, D., Merchán-Naranjo, J., del Rey-Mejías, Á., Castro-Fornieles, J., González-Pinto, A., Rapado-Castro, M., Pina-Camacho, L. Díaz, CM., Graell, M., Otero, S., Baeza,

I., Moreno, C., Martinez, M., Rodríguez, E., Arango, C., Parellada, M. (2014). A longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 126–133. doi:10.1016/j.schres.2014.06.038

Gicas, KM., Willi, TS., Kim, CN., Boyeva, V., Procyshyn, RM., Barr, AM. (2017). A comparison of psychotic symptoms in subjects with methamphetamine versus cocaine dependence. *Psychopharmacology*, 234(9-10), 1535–1547. doi:10.1007/s00213-017-4551-7

Glasner-Edwards, S., Mooney, LJ. (2014). Methamphetamine Psychosis: Epidemiology and Management. *CNS Drugs*, 28(12), 1115–1126. doi:10.1007/s40263-014-0209-8

Golay, P., Alameda, L., Mebdouhi, N., Baumann, P., Ferrari, C., Solida, A., Conus, P. (2017). Age at the time of onset of psychosis: A marker of specific needs rather than a determinant of outcome? *European Psychiatry*, 45, 20–26. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.06.002

Harro, J. (2015). Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine. *The Neuropsychiatric Complications of Stimulant Abuse*, 179–204. doi:10.1016/bs.irn.2015.02.004

Hickling, LM., Ortiz-García de la Foz, V., Ayasa-Arriola, R., Crespo-Facorro, B., McGuire, P., Perez-Iglesias, R. (2016). The effects of tobacco smoking on age of onset of psychosis and psychotic symptoms in a first-episode psychosis population. *Addiction*, 112(3), 526–532. doi:10.1111/add.13646

Hides, L., Dawe, S., McKetin, R., Kavanagh, DJ., Young, RM., Teesson, M., Saunders, JB. (2015). Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users. *Psychiatry Research*, 226(1), 91–96. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.077

McKetin, R., Baker, AL., Dawe, S., Voce, A., Lubman, DI. (2017). Differences in the symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders. *Psychiatry Research*, 251, 349–354. doi:10.1016/j.psychres.2017.02.028

National Institute of Mental Health (NIH). (2016). Fact Sheet: First Episode Psychosis. U.S Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/raise-fact-sheet-first-episode-psychosis/index.shtml>

Perkins, DO., Gu, H., Boteva, K., Lieberman, JA. (2005). Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1785–1804. doi:10.1176/appi.ajp.162.10.1785

Power, BD., Stefanis, NC., Dragovic, M., Jablensky, A., Castle, D., Morgan, V. (2014). Age at initiation of amphetamine use and age at onset of psychosis: The Australian Survey of High Impact Psychosis. *Schizophrenia Research*, 152(1), 300–302. doi:10.1016/j.schres.2013.11.003

Rodrigues, R., Anderson, KK. (2017). The traumatic experience of first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 189, 27–36. doi:10.1016/j.schres.2017.01.045

Santesteban-Echarri, O., Paino, M., Rice, S., González-Blanch, C., McGorry, P., Gleeson, J., Alvarez-Jimenez, M. (2017). Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clinical Psychology Review*, 58, 59–75. doi:10.1016/j.cpr.2017.09.007

Silva, H., Jerez, S. (2014). DSM-5 Nueva clasificación de los trastornos mentales. *Revista chilena de Neuro-Psiquiatría*, 52(1): 1-66.

Subramaniam, M., Zheng, H., Soh, P., Poon, L. Y., Vaingankar, J. A., Chong, S. A., Verma, S. (2014). Typology of people with first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 10(4), 346–354. doi:10.1111/eip.12178

Valton, V., Romaniuk, L., Douglas, Steele, J., Lawrie, S., Serié, P. (2017). Comprehensive review: Computational modelling of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83: 631-646. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.022

Van Os, J., Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635–645. doi:10.1016/s0140-6736(09)60995-8

Veru, F., Jordan, G., Joober, R., Malla, A., Iyer, S. (2016). Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 174(1-3), 183–188. doi:10.1016/j.schres.2016.03.035

Yimsaard, P., Maes, MM., Verachai, V., Kalayasiri, R. (2018). Pattern of Methamphetamine Use and the Time Lag to Methamphetamine Dependence. *Journal of addiction medicine*, 12(2), 92–98. doi:10.1097/ADM.0000000000000371

Wang, L., Min, J.E., Krebs, E., Evans, E., Huang, D., Liu, L., Nosyk, B. (2017). Polydrug use and its association with drug treatment outcomes among primary heroin,

methamphetamine, and cocaine users. *The International journal on drug policy*, 49, 32–40. doi:10.1016/j.drugpo.2017.07.009

Wearne, TA., Cornish, JL. (2018). A Comparison of Methamphetamine-Induced Psychosis and Schizophrenia: A Review of Positive, Negative, and Cognitive Symptomatology. *Frontiers in psychiatry*, 9, 491. doi:10.3389/fpsyt.2018.00491

Zhornitsky, S., Tikàz, A., Rizkallah, É., Chiasson, J., Potvin, S. (2015). Psychopathology in Substance Use Disorder Patients with and without Substance-Induced Psychosis. *J Addict*, 2015:843762. doi: 10.1155/2015/843762

Anexos o material suplementario

Anexo 1. Otras variables sociodemográficas.

N= 2627	Primer episodio psicótico (n=1130)	Controles (n=1497)	Comparativa
Nativo, n (%)	648 (57.3)	1084 (72.4)	Chi ² = 65.85, p<0.001
Inmigrante: sí, n (%)	311 (27.5)	292 (19.5)	Chi ² = 23.52, p<0.001
Ha trabajado alguna vez, sí n (%)	999 (88.4)	1403 (93.7)	Chi ² = 22.64, p<0.001
Clase social de los padres en su nacimiento salarido/interm/ct/desempl, n(%)	245(21.7)/ 228(20.2)/ 483 (42.7)/ 28(2.5)	415(27.7)/ 338(22.6)/ 659 (44.0)/ 9(6.0)	Chi ² = 23.41, p<0.001
Estado Civil en el momento del episodio, Soltero/ casado o en una relación estable/ divorciado o viudo, n (%)	598(52.9)/351(31.1)/61(5.4)	-	-
Situación laboral en el momento del episodio Desempleado/ Estudiante/ empleado	396(35.1)/134(11.9) /457(40.4)	-	-
Diagnóstico, afectivo n (%)	307 (27.2)	-	-

Abrevi: Interm (nivel intermedio); CT (clase trabajadora); Desempl (desempleado); sup (nivel educacional superior);

EQZ (esquizofrenia); EQZaff (esquizoafectivo); Depr (depresivo); BD (diagnóstico bipolar); DD (trastorno desilusional); Psy NOS (psicosis no afectiva).

Situación Laboral: Desempleado (desempleado y económicamente inactivo), estudiante (estudiante), Empleado (trabajador a tiempo parcial, trabajador a tiempo completo y autónomo).

Anexo 2. Descripción drogas y nuestras droga: Comparación PEP-Control

¿Alguna vez has tomado?	Primer episodio psicótico(n=1130)	Controles (n=1497)	Comparativa
Cannabis, si n (%)	702 (62.1)	703 (47.0)	Chi ² = 77.29, p<0.001
Inhalantes, si n (%)	99 (9.0)	55 (3.7)	Chi ² = 31.37, p<0.001
Crack, si n (%)	61 (5.5)	21 (1.6)	Chi ² = 30.40, p<0.001
Cocaína, si n (%)	301 (27.3)	192 (13.0)	Chi ² = 84.47, p<0.001
Calmantes, sí n (%)	59 (5.4)	28 (1.9)	Chi ² = 23.33, p<0.001
Estimulantes, sí n (%)	217 (19.7)	162 (10.9)	Chi ² = 38.79, p<0.001
Alucinógeno, sí n (%)	146 (13.3)	122 (8.2)	Chi ² = 17.13, p<0.001
Ketamina, sí n (%)	65 (5.9)	37 (2.5)	Chi ² = 19.30, p<0.001
Nuevas sustancias psicoactivas, sí n (%)	45 (4.1)	31 (2.1)	Chi ² = 8.79, p=0.003
Tabaco, sí n (%)	1104 (97.8)	1355 (90.5)	Chi ² = 57.14, p<0.001